

Studi osservazionali Valutazione del rischio coronarico in collettività lavorative. Risultati dello studio SEMM (Surveillance of Employees Municipality of Milan) e prospettive di prevenzione in Italia

Marco Ferrario, Franca Merluzzi*, Giancarlo Cesana, Elisabetta Di Cintio**, Gianni Origgi***, Davide Turrini, Roberto Segà, Antonio Grieco*, per il Gruppo di Ricerca dello Studio SEMM (vedi Appendice)

Centro Ricerche Patologia Cronico-Degenerativa negli Ambienti di Lavoro, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Monza (MI), *Dipartimento di Medicina del Lavoro, Clinica del Lavoro "L. Devoto", Università degli Studi, **Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, ***Centro Elaborazione Dati, Azienda Ospedaliera Niguarda Ca' Granda, Milano

Key words:
Epidemiology; Coronary risk factors; Work setting; Prevention.

Background. The goals of the present report are to assess the differences in distribution of traditional coronary risk factors in a work setting, aimed at identifying specific groups at risk and to compare mean values of such risk factors and of an overall risk score of the entire working sample with the results observed in the third WHO-MONICA population survey carried out in northern Italy (Area Brianza).

Methods. In the SEMM study 7872 employees (2601 men and 5271 women) were enrolled between 1992 and 1996. The third MONICA survey in Brianza was carried out on an age- and gender-stratified random sample of 831 men and 884 women in 1993-1994, selected from the 25-64-year-old residents of five municipalities, representative of the study population. In both studies coronary risk factors were measured according to the MONICA protocol, adopting standardized methods.

Results. In comparison with the MONICA population sample, the entire working group showed lower mean levels of blood pressure and total cholesterol, higher prevalence of current cigarette smokers and lower mean levels of HDL cholesterol, in both gender groups. Prevalence of overweight subjects was higher among men in the working group, but the opposite pattern was detected in women. The overall risk score, calculated using the coefficients of a proportional hazard survival equation estimated in a large collaborative Italian follow-up study, resulted lower in the working sample, in both gender groups. This result may be attributed to a selection bias known in occupational epidemiology as "healthy worker effect". In contrast to this finding, the prevalence of smokers, in particular among women, was higher in the employed sample, indicating that working stress conditions may play some role.

Conclusions. In order to extend the assessment of cardiovascular risk factors as well as prevention activities in work settings, some advantages are highlighted: the high participation rates, the feasibility to adopt standardized protocols, and easier and cheap procedures for censoring in follow-up studies. Moreover, due to the recently adopted legislation in Italy which increases the number of working categories to be included in periodic clinical examinations, prevention activities in work settings to contrast the epidemic of widespread chronic diseases, like cardiovascular diseases, are encouraged. This will also allow for the investigation of individual variations over time of coronary risk factors.

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (5): 664-673)

Ricevuto il 20 dicembre 1999; nuova stesura il 16 febbraio 2000; accettato l'8 marzo 2000.

Per la corrispondenza:

Dr. Marco Ferrario

Centro Ricerche Patologia Cronico-Degenerativa negli Ambienti di Lavoro Università degli Studi di Milano-Bicocca Azienda Ospedaliera San Gerardo Villa Serena Via Donizetti, 106 20052 Monza (MI) E-mail: marco.ferrario@unimib.it

Introduzione

Il rischio e le malattie cardiovascolari sono considerati tra i principali modelli di disordine "lavoro associato"¹. Con tale denominazione si intende un processo patogenetico generalmente a carattere cronico e degenerativo, ad elevato impatto sociale e che trova nel lavoro uno dei suoi cofattori etiologici. Le modalità attraverso cui l'attività lavorativa può produrre un incremento

del rischio cardiovascolare sono di natura tossicologica e organizzativa. Nel primo gruppo si includono esposizioni a sostanze cardiotoxiche o acceleranti l'aterosclerosi, quali ad esempio il monossido di carbonio, il cloruro di metilene, alcuni nitrocomposti e il solfuro di carbonio², sempre meno diffuse nelle società post-industriali. Nel secondo, di maggior rilevanza e diffusione in attività lavorative terziarizzate, si tratta delle conseguenze biologiche dei fenomeni dis-

adattativi comunemente conosciuti come stress da lavoro^{3,4}.

Che stimoli ambientali di sufficiente intensità siano in grado di produrre importanti effetti cardiovascolari sul piano individuale e clinico è noto sin dai tempi di Osler⁵. Le considerevoli recenti acquisizioni di psicofisiologia dello stress permettono oggi di valutare tali effetti su gruppi di popolazione esposti a fattori psicosociali e occupazionali disagianti e potenzialmente nocivi. Vari sono gli indicatori considerati: da quelli ormonali, come le catecolamine ed il cortisolo, a quelli metabolici, come la colesterolemia e l'emoglobina glicosilata, a quelli fisiologici, come la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa⁶. Quest'ultimo parametro è stato di recente particolarmente indagato in relazione alla disponibilità di tecniche incruente di monitoraggio continuo, che permettono la valutazione della variabilità giornaliera. Lo stress da lavoro, misurato come percezione soggettiva o come condizione obiettiva, è stato dimostrato essere associato ad incrementi permanenti e significativi della pressione arteriosa^{7,8}. Soprattutto nei soggetti predisposti simili influenze dirette concorrerebbero con quelle "indirette", legate ai disordini che lo stress determina sugli stili di vita, quali dieta, sonno, fumo ed inattività fisica, a produrre un aumento complessivo del rischio cardiovascolare⁹. Il gruppo di Marmot^{1,10} ha osservato un'associazione positiva tra incidenza di malattia coronarica e peggioramento della situazione lavorativa, valutata in termini di condizioni organizzative.

Vi è un'altra ragione dell'aumento di interesse di cardiologi ed epidemiologi cardiovascolari per indagini ed interventi preventivi in collettività lavorative. Queste, a differenza di altri gruppi di popolazione generale, si sono dimostrate più propense ad interventi di prevenzione e promozione della salute^{11,12}. Inoltre in alcuni paesi, come negli Stati Uniti, le aziende, solitamente impegnate nel sostegno diretto dei costi delle assicurazioni contro la malattia, tendono a favorire un'azione sistematica di prevenzione cardiovascolare, in quanto è stata documentata essere in grado di ridurre le assenze per malattia, di migliorare le condizioni di benessere dei dipendenti e di influenzare positivamente le capacità produttive¹³.

Con questo lavoro viene presentata un'esperienza di valutazione del rischio coronarico condotta su un ampio campione di dipendenti del Comune di Milano denominata studio SEMM (Surveillance of Employees Municipality of Milan). L'intervento di valutazione dei fattori di rischio è stato l'esito di un accordo tra l'azienda e i rappresentanti dei lavoratori per adempiere, in termini di promozione della salute, a quanto previsto dal contratto collettivo dei dipendenti pubblici, che prevede accertamenti periodici delle condizioni di salute. Lo studio è parte di un'indagine prospettica orientata all'identificazione dei fattori predittivi dell'assenteismo lavorativo per malattia e dell'occorrenza di coronaropatie. Lo studio SEMM contribuisce alla realizza-

zione di una collaborazione internazionale denominata JACE (Job, Absentism and Coronary Event in Europe) Study, che per gli aspetti collaborativi internazionali e di standardizzazione dei metodi adottati, è stato finanziato dall'Unione Europea nell'ambito delle azioni concertate di BIOMED I. Allo studio partecipano, oltre al centro nord italiano, centri collaboranti in Belgio (Bruxelles e Gent), in Svezia (Goteborg e Lund), in Francia (Lille) e in Spagna (Barcellona)¹⁴.

Questo primo rapporto ha per obiettivi: la valutazione di eventuali differenze nelle distribuzioni dei fattori di rischio coronarico maggiori, specifiche per età, nei differenti gruppi lavorativi indagati, al fine di individuare particolari gruppi a rischio, ed il confronto dei valori medi di detti fattori di rischio e del punteggio di rischio stimato, nella fascia di età comune (25-64 anni), con i risultati osservati nella terza indagine campionaria di popolazione del Progetto MONICA (MONItoring Cardiovascular diseases)-OMS realizzata in una popolazione nord italiana (Area Brianza), comparabile al campione lavorativo indagato per connotazioni socio-demografiche, per periodo di osservazione e per metodi di indagine adottati.

Materiali e metodi

All'inizio degli anni '90 il Comune di Milano ha stipulato con la Clinica del Lavoro "L. Devoto" una convenzione per un piano di sorveglianza sanitaria pluriennale dei propri dipendenti. A tale scopo è stato messo a punto e accettato dalle rappresentanze sindacali e dalla direzione aziendale un protocollo di accertamento volto a valutare il rischio di malattia cardiovascolare.

Dal giugno 1992 all'aprile 1996 i dipendenti del Comune di Milano sottoposti a sorveglianza sanitaria sono stati indagati secondo il protocollo di rilevazione standardizzata dei fattori di rischio coronarico. Sono stati arruolati i dipendenti appartenenti ai seguenti settori organizzativi: nido (n = 900), scuole materne (n = 1265), impiegati (limitatamente a un campione di 895 individui degli uffici anagrafici e del centro elaborazione dati), servizi sociali (n = 823), commessi (limitatamente a un campione di 2058 individui) e vigili urbani (n = 1931), per un totale di 7872 soggetti, di cui 2601 uomini e 5271 donne. Per ciascun soggetto arruolato sono stati rilevati parametri clinici e bioumorali, tra cui: fumo di sigaretta, peso ed altezza, pressione arteriosa sistolica e diastolica, colesterolo serico totale e colesterolo HDL, considerati nella presente analisi. Le attività di screening sono state condotte in due strutture ambulatoriali ubicate presso la Clinica del Lavoro e il CEMOC, entrambe in Milano. È stato effettuato un addestramento degli operatori al fine di omogeneizzare gli standard di misura.

Rilevazione dell'abitudine al fumo e di altre informazioni sulle abitudini di vita. È stata utilizzata l'intervista strutturata messa a punto nell'ambito del Pro-

getto MONICA, somministrata nel periodo tra le due misurazioni della pressione arteriosa, da parte di studenti di medicina o personale infermieristico, istruiti ad usare sempre la medesima formulazione delle domande senza interpretare o suggerire le risposte.

Per quanto riguarda il fumo attivo di sigaretta, tra la serie di informazioni raccolte ai fini della presente analisi sono state utilizzate quelle utili alla definizione di stato di attuale fumatore di sigaretta, analizzata come variabile dicotomica.

Altre domande erano orientate alla raccolta di informazioni standardizzate relative alle abitudini di vita, all'assunzione di farmaci antipertensivi se il soggetto dichiarava di essere iperteso; all'uso di anticoncezionali orali se la donna era in età fertile e di terapie ormonali sostitutive se in menopausa; all'assunzione di terapie ipolipemizzanti qualora il soggetto dichiarasse di essere dislipidemico. La variabile terapia ormonale, utilizzata nella presente analisi, è stata definita come positiva se all'intervistata la dipendente riferiva di aver assunto nell'ultimo mese ormoni estroprogestinici sia per terapia sostitutiva che anticoncezionale.

Rilevazione dei fattori di rischio coronarico. La misurazione della pressione arteriosa è stata eseguita con utilizzo di sfigmomanometri a mercurio dotati di dispositivo per l'assegnazione casuale dei livelli di riferimento (*random zero*). Era disponibile per i soggetti obesi una cuffia larga (17 cm) oltre a quella standard (13 cm). Il soggetto nell'ora precedente alla misurazione non doveva aver mangiato, fumato, bevuto o svolto attività fisica pesante. Inoltre era richiesta l'astensione dall'assunzione di farmaci antipertensivi nelle 24 ore precedenti alla visita. La misurazione della pressione è stata effettuata da personale medico, all'inizio della procedura di screening, prima del prelievo ematico. Il soggetto è stato invitato a rilassarsi per almeno 5 min prima della rilevazione. Due misurazioni a distanza di circa 5 min sono state eseguite su soggetto seduto in posizione comoda, mentre veniva somministrata l'intervista. Come variabile di studio è stata calcolata la media delle due misurazioni.

Il prelievo ematico è stato eseguito su soggetti in posizione seduta, utilizzando il laccio emostatico solo se necessario e comunque per non oltre 3 min. I campioni di sangue erano inviati immediatamente ai laboratori di chimica clinica delle due strutture cliniche coinvolte nello screening entro 2 ore dal prelievo. Il colesterolo totale è stato misurato su siero, utilizzando il metodo enzimatico colorimetrico in automatico. Il colesterolo HDL è stato determinato con metodo enzimatico dopo precipitazione dei chilomicroni e delle lipoproteine a minore densità tramite reazione con fosfotungstenato di magnesio clorato. I due laboratori erano sottoposti ai controlli di qualità esterni regionali di chimica clinica.

Il peso e l'altezza sono stati misurati su soggetti senza scarpe e indumenti pesanti, utilizzando bilance a ba-

scala, tarate periodicamente. Sono stati riportati i valori arrotondati all'ettogrammo e al centimetro più vicino. L'indice di massa corporea è stato calcolato come rapporto tra peso (in kg) ed il quadrato dell'altezza (in m).

I dati MONICA in Area Brianza - terza indagine.

L'indagine campionaria del Progetto MONICA-OMS in Area Brianza è stata condotta nel 1993-1994 su un campione di residenti di età 25-64 anni, randomizzato e stratificato per sesso e decenni di età, estratto da cinque comuni della popolazione nord italiana, secondo una procedura consolidata¹⁵ e analoga a quella adottata nelle indagini precedenti¹⁶. Sono stati arruolati 831 uomini e 884 donne, corrispondenti rispettivamente a percentuali di partecipazione del 69.0 e 73.5%.

Nonostante i metodi di indagine adottati siano analoghi a quelli adottati nello studio SEMM, nella terza indagine campionaria MONICA, per mantenere le rilevazioni consistenti con quelle delle due indagini precedenti, la pressione è stata misurata con sfigmomanometro a mercurio standard. È stato evidenziato che detta metodica, a confronto con l'analogo metodo che adotta l'assegnazione casuale dei livelli di riferimento (*random zero*), produce misure in media superiori di 1-2 mmHg^{17,18}. Inoltre il laboratorio ove sono state condotte le determinazioni dei lipidi serici dell'indagine MONICA era sottoposto a controlli di qualità esterni specifici, tramite analisi di pool liofilizzati inviati periodicamente dal Centro di Riferimento dell'OMS di Praga (Repubblica Ceca). Per problemi organizzativi non è stato possibile adottare analogo controllo di qualità delle determinazioni dei lipidi nello studio SEMM.

Analisi statistica. Differenze delle distribuzioni di classi di età e di livello di educazione raggiunto tra gruppi lavorativi sono state valutate con il test χ^2 . In forma grafica sono stati riportati i livelli medi e le proporzioni, età-specifiche, relativi ai singoli gruppi lavorativi indagati, omettendo i valori qualora la numerosità per cella fosse risultata < 15 soggetti. Per confronto sono stati calcolati gli analoghi valori età-specifici per i dati del campione MONICA, calcolando gli intervalli di confidenza al 95%.

Per il confronto dei fattori di rischio tra l'intero campione SEMM e quello MONICA le medie e le proporzioni, calcolate per la fascia di età 25-64 anni comune ad entrambe le indagini, sono state standardizzate per età con il metodo diretto, utilizzando come pesi le proporzioni relative della popolazione lombarda al censimento 1991, separatamente per i due sessi. Stante la consistenza numerica della casistica gli intervalli di confidenza sono stati calcolati, assumendo la normalità della distribuzione degli errori, tramite la statistica z , con $\alpha = 0.01$, a due code.

Infine adottando una metodica diffusamente impiegata per la stima del rischio coronarico complessivo¹⁹, è stato calcolato un punteggio di rischio utilizzando i

coefficienti desunti dallo studio collaborativo italiano RIFLE²⁰, applicando il modello proporzionato di rischio di Cox, includendo quali variabili indipendenti la pressione arteriosa sistolica (in mmHg), i livelli di colesterolo totale (in mmol/l), il fumo di sigaretta (variabile dicotomica) e l'indice di massa corporea (in kg/m²) e come variabile dipendente le morti coronariche. I coefficienti RIFLE, essendo stimati su un campione italiano, mettono al riparo da possibili sovrastime del rischio, attribuibili all'utilizzo di coefficienti desunti da studi condotti in contesti sociali e su popolazioni etnicamente differenti²¹. D'altro canto lo scarso numero di end-point per il campione femminile di RIFLE ha imposto l'utilizzo dei coefficienti calcolati sul campione maschile per entrambi i sessi. Tale approssimazione introduce una sovrastima del rischio nelle donne, in quanto non vengono tenuti in debito conto i fattori protettivi tipici. Non sono pertanto possibili confronti del punteggio di rischio complessivo tra i due sessi, sebbene siano consentite inferenze tra gruppi lavorativi e tra campioni SEMM e MONICA, nell'ambito dello stesso sesso.

Risultati

In tabella I sono riportate le percentuali di partecipazione nello studio SEMM, calcolate come numero di persone che si sono sottoposte agli accertamenti sul totale dei lavoratori invitati. Le percentuali di partecipazione sono risultate del 75.3% negli uomini e del 76.2% nelle donne, entrambe superiori a quelle registrate nel campione MONICA in Brianza. La maggior partecipazione nei campioni lavorativi è attribuibile principalmente al fatto che gli accertamenti vengono eseguiti in occasione della visita periodica, obbligatoria per alcuni dipendenti secondo i dettati legislativi vigenti. Inoltre, stante la natura eminentemente preventiva degli accertamenti, la loro programmazione durante l'orario di lavorativo contribuisce a migliorarne l'accettazione.

La tabella I riporta anche i livelli di partecipazione nei diversi settori lavorativi dello studio SEMM. Sia tra gli uomini che tra le donne la maggior parte dei gruppi evidenzia percentuali di partecipazione sufficientemente omogenei, tra il 70 e l'80%. Solo un gruppo del cam-

pione maschile ha evidenziato una percentuale di partecipazione inaspettatamente bassa, attorno al 57%. È questo un gruppo eterogeneo di dipendenti, distribuito in una miriade di sedi operative, che ha prodotto non poche difficoltà per la programmazione degli accertamenti in una struttura organizzativa complessa come quella dell'azienda indagata. Il gruppo dei commessi inoltre ha mostrato basso livello di istruzione, che è noto produrre una scarsa sensibilità a programmi di prevenzione²². Questo riscontro indica che per tali soggetti sarebbe giustificato programmare in concomitanza con gli accertamenti un'azione di sensibilizzazione mirata. Infine, e non ultimo, si tratta di un gruppo di dipendenti selezionato, in quanto composto principalmente da personale con ridotte capacità lavorative che è stato attribuito a questo reparto in quanto le mansioni richiedono solitamente uno scarso impegno sia fisico che mentale. È possibile pertanto che la visita e gli accertamenti relativi siano stati percepiti da alcuni come una possibile minaccia alla condizione lavorativa acquisita e stimata già privilegiata nell'ambito dell'organizzazione aziendale.

Nella tabella II sono riportate, distintamente per il campione maschile e per quello femminile, le distribuzioni percentuali dei partecipanti all'indagine per classi di età. Le donne sono risultate in genere più giovani. Inoltre differenze rilevanti sono state riscontrate tra i settori lavorativi: in entrambi i sessi, i vigili risultano i più giovani, mentre i più anziani sono stati individuati tra gli impiegati e tra le commesse. Tali differenze rispecchiano principalmente sia la più recente introduzione di personale femminile in alcuni reparti, mentre per altri settori indicano probabilmente un più elevato turnover, attribuibile alle specifiche competenze richieste.

Nella tabella III sono riportate le distribuzioni dei livelli raggiunti di scolarizzazione nei due sessi. Il gruppo dei vigili è risultato il più istruito tra gli uomini, mentre tra le donne i più elevati livelli di istruzione sono stati riscontrati tra le insegnanti di asili nido e scuole materne. Le percentuali più elevate di laureati si sono evidenziate negli addetti ai servizi sociali. Le differenze di scolarità sono evidentemente legate al titolo di studio richiesto per l'accesso alla mansione, ed è solitamente correlato inversamente all'età e all'anzianità lavorativa.

Tabella I. Studio SEMM: analisi della partecipazione.

| Gruppi | N. | Maschi | | | Femmine | | |
|-----------------|--------|--------|-------------|------|---------|-------------|------|
| | | Totale | Rispondenti | % | Totale | Rispondenti | % |
| Impiegati | 1287 | 465 | 328 | 70.5 | 822 | 567 | 69.0 |
| Vigili | 2299 | 1969 | 1663 | 84.5 | 330 | 268 | 81.2 |
| Nido | 1039 | 1 | 1 | 100 | 1038 | 899 | 86.6 |
| Materne | 1572 | 4 | 3 | 75.0 | 1568 | 1262 | 80.5 |
| Commessi | 3072 | 798 | 454 | 56.9 | 2274 | 1604 | 70.5 |
| Servizi sociali | 1097 | 216 | 152 | 70.4 | 881 | 671 | 76.2 |
| Totale | 10 366 | 3453 | 2601 | 75.3 | 6913 | 5271 | 76.2 |

Tabella II. Studio SEMM: distribuzione percentuale per età del personale dipendente nei diversi reparti.

| Gruppi | < 25 anni | 25-34 anni | 35-44 anni | 45-54 anni | > 55 anni |
|-----------------|-----------|------------|------------|------------|-----------|
| Uomini | | | | | |
| Impiegati | 1.2 | 16.2 | 26.8 | 39.6 | 16.2 |
| Vigili | 2.4 | 34.0 | 34.9 | 22.7 | 5.9 |
| Commessi | 1.5 | 26.0 | 39.4 | 29.1 | 4.0 |
| Servizi sociali | 4.0 | 29.6 | 40.8 | 17.8 | 7.9 |
| Donne | | | | | |
| Impiegate | 5.0 | 44.1 | 34.4 | 14.6 | 1.9 |
| Vigili | 6.0 | 70.5 | 19.8 | 3.7 | 0.4 |
| Nido | 4.2 | 67.8 | 22.6 | 4.2 | 1.1 |
| Materne | 3.8 | 33.3 | 51.8 | 10.7 | 0.4 |
| Commesse | 0.6 | 18.3 | 37.5 | 40.6 | 3.0 |
| Servizi sociali | 3.9 | 35.4 | 37.9 | 19.7 | 3.1 |

Uomini: test $\chi^2 = 132.11$, $p < 0.001$; donne: test $\chi^2 = 1256.15$, $p < 0.001$.

Tabella III. Studio SEMM: distribuzione percentuale per livello di scolarità del personale nei diversi reparti.

| | Elementari | Media inferiore | Media superiore | Università |
|-----------------|------------|-----------------|-----------------|------------|
| Uomini | | | | |
| Impiegati | 0.9 | 36.8 | 54.0 | 8.3 |
| Vigili | 0.1 | 36.0 | 62.4 | 1.5 |
| Commessi | 21.6 | 60.9 | 14.9 | 2.7 |
| Servizi sociali | 10.0 | 40.7 | 36.0 | 13.3 |
| Donne | | | | |
| Impiegate | 0.7 | 46.3 | 49.1 | 3.9 |
| Vigili | 0.0 | 11.3 | 86.1 | 2.6 |
| Nido | 0.8 | 8.7 | 90.1 | 0.4 |
| Materne | 0.0 | 0.0 | 97.7 | 2.3 |
| Commesse | 37.5 | 53.8 | 8.5 | 0.2 |
| Servizi sociali | 14.7 | 43.2 | 33.3 | 8.8 |

Sono stati tralasciati per la scarsa numerosità i reparti nido e scuole materne. Uomini: test $\chi^2 = 679.97$, $p < 0.001$; donne: test $\chi^2 = 3341.69$, $p < 0.001$.

Nelle figure 1-4 sono riportate le medie e le proporzioni percentuali, età-specifiche, dei maggiori fattori di rischio coronarico nei gruppi lavorativi del campione indagato e nel campione MONICA lombardo. Per quest'ultimo sono riportati anche i relativi intervalli di confidenza al 95%, che consentono una valutazione degli scostamenti dei gruppi lavorativi che eccedono i livelli di precisione delle stime ottenute sul campione di popolazione.

In entrambi i sessi ed in tutti i campioni indagati i valori medi di pressione arteriosa evidenziano incrementi progressivi con l'età (Fig. 1) ed in tutti i gruppi età-specifici sono risultati generalmente più bassi nei gruppi lavorativi rispetto a quelli del campione di popolazione generale, con l'unica eccezione delle operatrici degli asili nido. Sono soprattutto i gruppi degli impiegati, dei commessi e dei servizi sociali, in ambo i sessi, ad evidenziare valori di pressione marcatamente più bassi in tutti i gruppi di età.

Analogo riscontro vale per i valori medi di colesterolo totale serico (Fig. 2): tutti i gruppi lavorativi evi-

denziano valori medi inferiori al campione MONICA Brianza in tutte le classi di età. Come atteso, l'incremento con l'età dei livelli medi di colesterolo è risultato monotonicamente nelle donne, mentre tra gli uomini i valori aumentano fino al gruppo di età 45-54 anni, per poi discendere o perlomeno stabilizzarsi. Suggestivo è che tali andamenti sono consistenti in tutti i gruppi indagati. È presente inoltre una considerevole fluttuazione delle medie tra i gruppi lavorativi nelle differenti classi di età.

Il fumo di sigaretta (Fig. 3) mostra andamenti sostanzialmente differenti da quelli finora descritti. Nelle donne le percentuali di fumatrici nei gruppi lavorativi sono costantemente superiori rispetto a quanto riscontrato nel campione di popolazione generale. In particolare si segnalano le operatrici dei servizi sociali e i commessi, che manifestano le prevalenze più alte in tutti i gruppi di età. Sono da segnalare sia le elevate percentuali di fumatrici nei gruppi di età più anziani, che possono essere interpretate come un'acquisizione della propensione al fumo anche in età adulta; sia l'allar-

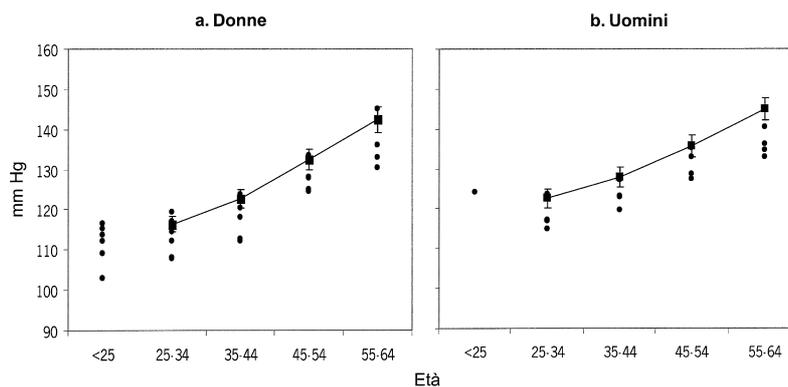


Figura 1. Distribuzioni, classe di età specifiche, delle medie di pressione arteriosa sistolica per i settori lavorativi dello studio SEMM (•) e nel campione MONICA-Area Brianza (■), con intervalli di confidenza al 95% (barre), nei due sessi.

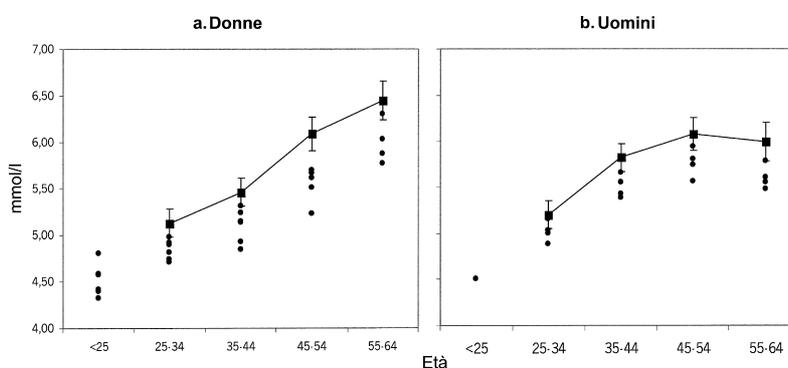


Figura 2. Distribuzioni, classe di età specifiche, delle medie di colesterolo totale serico per i settori lavorativi dello studio SEMM (•) e nel campione MONICA-Area Brianza (■), con intervalli di confidenza al 95% (barre), nei due sessi.

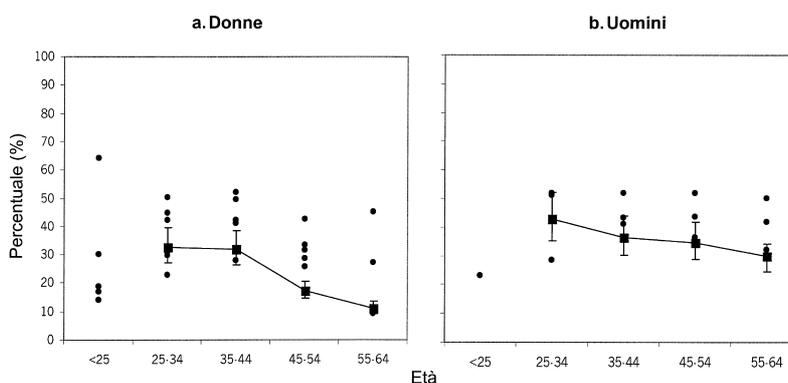


Figura 3. Distribuzioni, classe di età specifiche, della prevalenza percentuale di fumatori per i settori lavorativi dello studio SEMM (•) e nel campione MONICA-Area Brianza (■), con intervalli di confidenza al 95% (barre), nei due sessi.

mante percentuale nel gruppo più giovane (attorno al 65%) nelle operatrici dei servizi sociali.

L'indice di massa corporea (Fig. 4), indice di ponderosità corporea relativa, evidenzia, come atteso, incrementi con l'età, soprattutto nelle donne. Sono inoltre evidenti ampie variazioni dei livelli medi tra i gruppi lavorativi nelle differenti classi di età. Anche questo rilievo sta ad indicare che le differenze riscontrate non

possono essere attribuite ad errori di misurazione, che dovrebbero coinvolgere omogeneamente tutti i gruppi di età e sesso dello stesso gruppo lavorativo essendo stato indagato dallo stesso team, utilizzando la stessa strumentazione. Valori medi superiori sono stati evidenziati nelle commesse e nelle operatrici dei servizi sociali, mentre tra gli uomini sono soprattutto gli addetti alla polizia municipale ad evidenziare valori medi

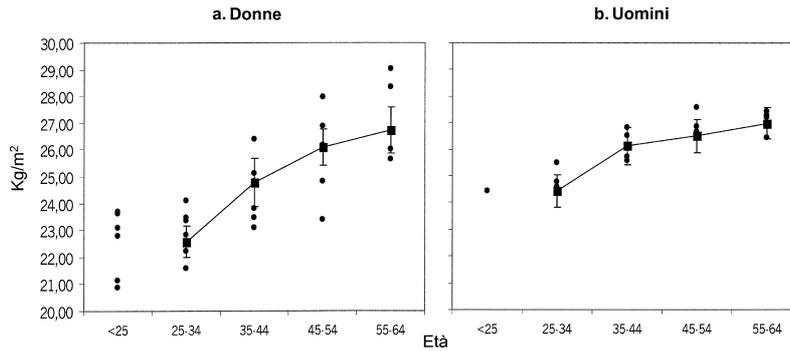


Figura 4. Distribuzioni, classe di età specifiche, delle medie di indice di massa corporea per i settori lavorativi dello studio SEMM (•) e nel campione MONICA-Area Brianza (■), con intervalli di confidenza al 95% (barre), nei due sessi.

costantemente superiori ai limiti di confidenza del campione MONICA nella maggior parte delle classi di età. Le insegnanti degli asili nido e delle scuole materne hanno evidenziato invece valori medi inferiori a quelli MONICA. Ciò confermerebbe il dato di un maggior controllo del peso corporeo nelle categorie a più elevato livello di istruzione.

In tabella IV sono riportate le medie e proporzioni, standardizzate per età, dei fattori di rischio coronarico indagati. Al fine di permettere un confronto con i dati MONICA Brianza l'analisi è stata ristretta alla fascia di età 25-64 anni, comune ad entrambe le indagini. Inoltre, stante la consistenza numerica del gruppo SEMM femminile, i dati sono stati altresì disaggregati per permettere un confronto tra i medesimi parametri nelle donne che fanno uso o meno di terapia ormonale, sia contraccettiva che sostitutiva post-menopausale. Eccetto che per la prevalenza di fumo di sigaretta ed i livelli medi di colesterolo HDL, che sono risultati rispettivamente più elevati e più ridotti per entrambi i sessi nel gruppo SEMM, tutti gli altri fattori di rischio hanno evidenziato valori significativamente inferiori nel cam-

pione lavorativo. Come conseguenza il punteggio di rischio complessivo è risultato inferiore nei gruppi lavorativi in entrambi i sessi.

Infine le donne del campione SEMM che effettuano terapia ormonale estroprogestinica hanno evidenziato, rispetto alle coetanee che non ne fanno uso, valori inferiori di pressione arteriosa sia sistolica che diastolica e di indice di massa corporea, ma valori superiori di colesterolo HDL e colesterolo totale. Stante il differente significato prognostico dei fattori di rischio citati, il punteggio di rischio complessivo non è comunque risultato differente nei due gruppi femminili a confronto.

Discussione

Il campione lavorativo studiato nel suo complesso, a confronto con il coevo campione MONICA, rappresentativo di una popolazione nord italiana (Brianza), ha evidenziato livelli medi di pressione arteriosa e colesterolo totale inferiori. La prevalenza di fumo di sigaretta ed i livelli medi di colesterolo HDL sono invece risul-

Tabella IV. Medie e proporzioni dei fattori di rischio coronarico, standardizzate per età, nello studio SEMM e nel campione MONICA-Area Brianza, di età 25-64 anni.

| Fattori di rischio | Donne | | | | Uomini | | | |
|--------------------------|------------------|---------|---------------------------------|---------------|-------------|--------|---------------------------------|--------|
| | Studio SEMM | | MONICA Area Brianza Media | IC 99% | Studio SEMM | | MONICA Area Brianza Media | IC 99% |
| | Terapia ormonale | Totale | | | Media | IC 99% | | |
| | Sì | No | Media | IC 99% | | | | |
| Colesterolo totale | 5.31* | 5.12* | 5.14 | 5.11-5.17 | 5.75 | 5.39 | 5.34-5.44 | 5.78 |
| Colesterolo HDL | 1.69* | 1.53* | 1.55 | 1.52-1.58 | 1.62 | 1.27 | 1.24-1.30 | 1.33 |
| PAS (mmHg) | 118.30* | 119.34* | 119.20 | 118.58-119.82 | 127.78 | 126.67 | 125.82-127.52 | 132.75 |
| PAD (mmHg) | 74.97* | 76.02* | 75.89 | 75.50-76.28 | 83.57 | 80.32 | 79.78-80.86 | 87.06 |
| BMI (kg/m ²) | 23.54* | 24.54* | 24.41 | 24.23-24.59 | 24.95 | 26.29 | 26.08-26.50 | 26.01 |
| Attuali fumatori (%) | 37.86 | 34.24 | 34.70 | 33.45-35.98 | 23.75 | 41.36 | 39.29-43.55 | 35.84 |
| Punteggio di rischio | 4.07 | 4.05 | 4.06 | 4.03-4.09 | 4.30 | 4.33 | 4.30-4.36 | 4.48 |

BMI = indice di massa corporea; PAD = pressione arteriosa diastolica; PAS = pressione arteriosa sistolica. * test t di Student: p < 0.01.

tati rispettivamente più elevati e più ridotti, in entrambi i sessi. Gli uomini dipendenti del Comune di Milano sono risultati inoltre più in sovrappeso del campione di popolazione generale, mentre una tendenza opposta è emersa per le donne.

I dipendenti dell'azienda pubblica rispetto al campione MONICA evidenziano prevalenze di fumatori di sigarette del 25 e 15% superiori, rispettivamente nelle donne e negli uomini, raggiungendo nei due sessi valori percentuali sovrapponibili. L'osservazione sul fumo, per quanto riferita a una indagine trasversale, sembrerebbe contraddire le tendenze rilevate in precedenti studi italiani, che indicano una considerevole riduzione del fumo di sigaretta nei maschi²³. La correzione di uno stile di vita così nocivo non può essere procrastinata, per gli effetti negativi non solo per l'apparato cardiovascolare, ma anche per l'aumento di rischio di tumori. Il dato inoltre è particolarmente preoccupante in quanto riscontrato in un campione di lavoratori con livelli di istruzione medio-elevata e residente in un contesto cittadino, e quindi indicativa di una scarsa efficacia delle campagne preventive.

Il primo riscontro dei bassi livelli di colesterolo HDL potrebbe essere attribuito in parte ai concomitanti bassi livelli di colesterolo totale ed in parte all'effetto negativo del fumo e del sovrappeso corporeo²⁴, risultati entrambi prevalenti nel campione lavorativo, oltre che presumibilmente ad una tendenza all'acquisizione di stili di vita più sedentari.

Considerando gli specifici gruppi lavorativi indagati, si sono rilevate percentuali particolarmente elevate di fumatrici tra le operatrici dei servizi sociali e di fumatori tra i commessi. Potrebbe essere ipotizzato che in alcuni gruppi lavorativi, come per le operatrici dei servizi sociali, l'elevata propensione al fumo sia l'effetto di un disagio sociale o lavorativo, attribuibile al continuo contatto con un'utenza ad elevata richiesta (portatori di handicap, anziani, minorati psichici), che si è dimostrato associato all'assunzione di abitudini nocive, quali appunto il fumo di sigaretta⁸. Valori medi superiori di indice di massa corporea sono stati evidenziati tra le commesse, le operatrici dei servizi sociali e gli addetti alla polizia municipale. È pertanto giustificato ritenere che azioni preventive, orientate specificamente alla riduzione del fumo ed al controllo del sovrappeso debbono essere prioritariamente orientate ai gruppi lavorativi a maggior rischio.

Il punteggio di rischio complessivo è risultato inferiore nei gruppi lavorativi per entrambi i sessi. Questo dato sintetico indica un profilo di rischio coronarico tendenzialmente migliore per i lavoratori dello studio SEMM, attribuibile soprattutto ai ridotti livelli di pressione arteriosa e colesterolo totale, a cui i coefficienti dell'equazione RIFLE assegnano un maggior potere predittivo specifico. Come già argomentato nei risultati, le differenze riscontrate di pressione arteriosa e di colesterolo totale non possono essere attribuibili ad errori sistematici. In particolare, il *bias* negativo attribui-

bile all'aver adottato il dispositivo *random zero* per la misurazione della pressione arteriosa, in grado, secondo quanto riportato da alcuni autori^{17,18}, di produrre valori medi inferiori di 1-2 mmHg, non può spiegare le differenze riscontrate nello studio SEMM rispetto al campione MONICA di -8.58 e -6.08 mmHg, rispettivamente nei due sessi. Per il colesterolo totale si potrebbe osservare che i normali controlli di qualità di chimica clinica non sono sufficienti a garantire un'adeguata stabilità e comparabilità delle misure. D'altro canto non è stata riscontrata una differenza sistematica tra i due laboratori che avrebbe prodotto differenze consensuali in tutti i soggetti dei gruppi lavorativi afferenti allo stesso laboratorio, in entrambi i sessi. Il laboratorio ove sono state effettuate le determinazioni del colesterolo per il campione MONICA Brianza non ha evidenziato *bias* medi di rilievo al controllo di qualità esterno previsto dal protocollo internazionale²⁵.

Il ridotto profilo di rischio coronarico complessivo potrebbe essere ascritto al cosiddetto "effetto del lavoratore sano" (*healthy worker effect*), descritto in epidemiologia occupazionale²⁶. Si tratta di un *bias* strutturale di selezione che determinerebbe per le popolazioni lavorative una condizione di maggior salute rispetto alla popolazione generale, in quanto da esse sono normalmente esclusi, in quanto non assunti, i malati cronici e gli invalidi, o perlomeno non presenti in percentuali sovrapponibili a quelle della popolazione generale. A supporto di detta interpretazione sta anche il riscontro della non sostanziale differente distribuzione dei soggetti che hanno riferito di assumere terapia antipertensiva nei due gruppi a confronto (le proporzioni standardizzate per età sono risultate 9.6 e 8.9% nei dipendenti SEMM, 11.8 e 10.5% nei campioni MONICA, rispettivamente negli uomini e nelle donne, considerando la fascia di età 25-64 anni, comune alle due indagini).

L'esperienza maturata con la presente indagine invita ad un commento sull'opportunità di estendere screening controllati per la valutazione del rischio cardiovascolare ed azioni preventive mirate conseguenti in collettività lavorative. Un indubbio vantaggio, riscontrato anche nel presente studio, è che indagini su campioni lavorativi producono una maggior partecipazione. Ciò determina in una prospettiva epidemiologica che i campioni arruolati sono maggiormente rappresentativi delle popolazioni di riferimento ed in una prospettiva preventiva una maggior efficacia degli interventi mirati al controllo dei fattori di rischio. Al fine del buon esito di entrambe le prospettive è utile che i programmi di screening e di prevenzione vengano condotti tramite un'attenta campagna informativa, soprattutto orientata ai gruppi con basso livello di istruzione, che ribadisca la distinzione tra detti programmi e gli accertamenti sanitari a fini medico-legali connessi all'idoneità alla mansione.

Un'altra acquisizione di rilievo è che screening in ambiente lavorativo, se condotti con protocolli accurati e controllati, sono in grado di acquisire una buona

qualità delle misure e dei dati. Soprattutto importante in tale contesto è il ricorso a personale sanitario non medico, sia per l'esecuzione delle misure cliniche che per la somministrazione di interviste e per il controllo di questionari. Il coinvolgimento di personale sanitario, se debitamente motivato ed addestrato, induce una maggior soddisfazione lavorativa negli operatori stessi e migliora la qualità delle informazioni raccolte.

Va inoltre segnalato che le procedure di follow-up dei soggetti per l'identificazione degli end-point di studi prospettici su coorti lavorative¹⁴, come nel caso dello studio intrapreso, sono relativamente più semplici, in quanto il reperimento di informazioni sullo stato in vita e sull'occorrenza di specifiche malattie per i lavoratori ancora dipendenti è più agevole.

Esiste infine un'altra potenzialità di rilievo degli studi epidemiologici cardiovascolari condotti su collettività lavorative. La recente legislazione adottata nel nostro paese (Decreto Legislativo 626/94 e successive modifiche) estende la sorveglianza sanitaria con controlli periodici anche a categorie di lavoratori non solo esposti ai tradizionali rischi chimici o fisici. L'opportunità pertanto di inserire protocolli standardizzati di valutazione più complessiva dello stato di salute in occasione dei controlli sanitari periodici previsti per legge, permette di orientare l'attività di sorveglianza ad un'azione di promozione della salute per le malattie a maggior impatto sociale, ed inoltre di acquisire rilievi ripetuti nel tempo sullo stesso lavoratore dei fattori di rischio. In tale contesto è quindi possibile pianificare disegni di studio che permettano di valutare variazioni temporali dei fattori di rischio, sorpassando il limite, a costi contenuti, degli studi epidemiologici tradizionali che, disponendo di un'unica rilevazione basale di fattori di rischio, è ormai ritenuto sottostimino l'evoluzione nel tempo e l'esposizione cumulativa individuale²⁷.

Si ritiene pertanto che esistano nel nostro paese le condizioni per una rinnovata azione congiunta di medici del lavoro e cardiologi per un'opera di sensibilizzazione nei confronti di sindacati, imprenditori e responsabili dell'amministrazione pubblica, per attuare programmi di promozione collettiva della salute e di prevenzione cardiovascolare individuale in ambito lavorativo, per contribuire ad attuare gli obiettivi individuati dal Piano Sanitario Nazionale ed acquisiti dalla recente Conferenza sulla Prevenzione della Cardiopatia Ischemica. Ciò potrà essere attuato tramite un'attenta programmazione degli accertamenti, l'adozione di protocolli standardizzati che evitino indagini dispendiose e spesso non necessarie, prevedendo anche il coinvolgimento di operatori sanitari al fine di contenerne i costi.

Riassunto

Razionale. Obiettivi del presente lavoro sono la valutazione delle differenze delle distribuzioni dei fattori di rischio coronarico maggiori nei gruppi lavorativi

indagati, al fine di individuare particolari gruppi a rischio, ed il confronto dei valori medi di detti fattori di rischio e del punteggio di rischio stimato, nella fascia di età comune, con i risultati osservati nella terza indagine campionaria di popolazione del Progetto MONICA-OMS realizzata in una popolazione nord italiana (Area Brianza).

Materiali e metodi. Nello studio SEMM sono stati arruolati tra il 1992 ed il 1996 un totale di 7872 soggetti, di cui 2601 uomini e 5271 donne. Nella terza indagine MONICA è stato indagato un campione rappresentativo della popolazione di 831 uomini e 884 donne nel 1993-1994, estratto a *random*, in strati decennali di età, dai residenti di cinque comuni dell'Area Brianza. In entrambe le indagini i fattori di rischio sono stati raccolti con metodi standardizzati e controllati secondo quanto previsto dal protocollo MONICA.

Risultati. Il campione lavorativo, a confronto con il coevo campione MONICA, ha evidenziato livelli medi di pressione arteriosa e colesterolo totale inferiori, la prevalenza di fumo di sigaretta ed i livelli medi di colesterolo HDL sono invece risultati rispettivamente più elevati e più ridotti, in entrambi i sessi. Gli uomini dipendenti del Comune di Milano sono risultati inoltre più in sovrappeso del campione di popolazione generale, mentre una tendenza opposta è emersa per le donne. Il punteggio di rischio complessivo, calcolato utilizzando i coefficienti di rischio desunti da uno studio di follow-up italiano, è risultato inferiore nel campione lavorativo, in entrambi i sessi. Questo risultato potrebbe essere in parte ascritto al noto "effetto del lavoratore sano". Contrasta con questo profilo di rischio tendenzialmente più basso l'elevata prevalenza di fumatori, soprattutto di fumatrici, riscontrato nel gruppo lavorativo. In alcuni settori lavorativi, l'elevata propensione al fumo potrebbe essere il connotato di un disagio sociale o lavorativo.

Conclusioni. Vengono infine proposti alcuni rilievi in merito alla valutazione del rischio coronarico e più in generale sull'opportunità di intraprendere iniziative di promozione della salute in ambito lavorativo. I vantaggi delle indagini condotte su campioni lavorativi sono: una maggior partecipazione; se condotte con protocolli accurati e controllati, si possono ottenere misure di buona qualità; in caso di studio prospettico, le procedure di follow-up dei soggetti sono relativamente semplificate. Inoltre, la legislazione recentemente adottata nel nostro paese, estendendo la sorveglianza sanitaria a sempre più ampie categorie di lavoratori, da una parte favorisce l'inserimento di protocolli standardizzati di valutazione del profilo di rischio per le malattie a maggior impatto sociale, quali appunto le cardiovasculopatie, al fine di poter intraprendere azioni di prevenzione individuale e collettiva, dall'altra, prevedendo controlli periodici, rende possibile la rilevazione ripetuta nel tempo dei mutamenti dei livelli dei fattori di rischio.

Parole chiave: Epidemiologia; Fattori di rischio coronarico; Ambienti di lavoro; Prevenzione.

Ringraziamenti

Si ringrazia per il supporto l'Amministrazione Comunale del Comune di Milano ed in particolare l'Assessore del Personale (Dr. Ing. C. Magri). Un ringraziamento particolare per la collaborazione al consulente per le problematiche sanitarie afferenti la Medicina del Lavoro e Medicina Preventiva (Dr. A. Fiorillo), ai responsabili del Servizio Gestione del Personale (Sig. E. Longinotti e Dr. B. Generoso) e del Centro Elaborazione Dati (Sig. L. Perin) dell'Amministrazione Municipale.

Appendice

Gruppo di Ricerca dello Studio SEMM. Clinica del Lavoro "L. Devoto": Prof. A. Grieco (Responsabile Scientifico), Prof. F. Merluzzi, Prof. G. Cesana e Dr. M. Ferrario (Coordinatori); Dr.ssa L. Cotroneo, Dr. N. Di Credico, Dr. M. D'Orso, Dr. S. Guercilena, Dr. S. Finotti, Dr. M. Morselli, Dr.ssa F. Pierini, Dr. T. Terrana, Dr. Ing. G. Origgi, Dr. C. Bravi, Dr. G. De Vito, Dr. G.P. Micheloni, Dr.ssa C. Silvestri, Dr.ssa A. Vivaldi, Sig. M. Sutter, Sig.ra M. Villani, Sig.ra C. Pozzi. CEMOC: Dr. E. Occhipinti (Coordinatore); Dr. C. Vimercati, Dr.ssa M.G. Ricci.

Bibliografia

- Marmot M, Siegrist J, Cesana GC, Appels A, Bosma H. Socio-economic variation in cardiovascular disease in Europe: the impact of work environment and lifestyle (The Heart at Work Network). London: International Centre for Health and Society, 1997.
- Zanettini R, Pavlova Kozteva K, Agostoni O, et al. Esposizione professionale ad agenti fisico-chimici e malattie cardiovascolari. *Archivi di Scienze del Lavoro* 1989; 5: 347-58.
- Cesana GC. Stress e lavoro: lo stato attuale delle conoscenze scientifiche. In: Riboldi L, Ravalli C, eds. *Lo stress nel mondo del lavoro: quali soluzioni per un problema in espansione*. Pavia: IRCCS Edizioni, 1996: 9-24.
- Kop WJ. Chronic and acute psychological risk factors for clinical manifestations of coronary artery disease. *Psychosom Med* 1999; 61: 476-87.
- Osler W. *Lectures on angina pectoris and allied states*. New York, NY: Appleton, 1897.
- Cesana GC. Physiological reactions in epidemiological studies. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 1993: 283-301.
- Cesana GC, Ferrario M, Sega R, et al. Job strain and ambulatory blood pressure levels in a population-based employed sample of men in northern Italy. *Scand J Work Environ Health* 1996; 22: 294-335.
- Schnall PL, Landsbergis PA. Job strain and cardiovascular disease. *Annu Rev Public Health* 1994; 15: 381-411.
- Ellsworth DL, Sholinsky P, Jaquish C, Fabsitz RR, Manolio TA. Coronary heart disease at the interface of molecular genetics and preventive medicine. *Am J Prev Med* 1999; 16: 122-33.
- Steenland K, Fine L, Belkic K, et al. Research findings linking workplace factors to CVD outcomes. *Occup Med* 2000; 15: 7-68.
- Cesana GC, Ferrario M. L'ambiente di lavoro come sede di prevenzione della cardiopatia ischemica. *G Ital Cardiol* 1999; 29 (Suppl 2): 80-5.
- Felton JS. *Occupational medical management*. Boston, MA: Little Brown, 1990.
- Schurman SJ. Making the "new American workplace" safe and healthy: a joint labor-management-researcher approach. *Am J Ind Med* 1996; 29: 373-7.
- Houtman I, Kornitzer M, De Smet P, et al. Job stress, absenteeism and coronary heart disease European cooperative study (the JACE study). Design of a multicentre prospective study. *Eur J Public Health* 1999; 9: 52-7.
- Menotti A, Giampaoli S, Verdecchia A, et al. Il Progetto MONICA (monitoraggio malattie cardiovascolari). Protocollo e manuale delle aree italiane. Roma: Rapporti ISTISAN 89/12 (ISSN-0391-1675), 1989.
- Ferrario M, Sega R, Cesana GC. Lessons from the MONICA Study in northern Italy. *J Hypertens* 1991; 9 (Suppl 3): S7-S14.
- Parker D, Liu K, Dyer A, Giumetti D, Liao Y, Stamler J. A comparison of the random-zero and standard mercury sphygmomanometers. *Hypertension* 1988; 11: 269-72.
- Conroy RM, O'Brien E, O'Malley K, Atkins N. Measurement error in the Hawksley random zero sphygmomanometer: what damage has been done and what can be learnt? *BMJ* 1993; 306: 1319-22.
- Dobson A, Evans A, Ferrario M, et al. Changes in estimated coronary risk in the 1980s. Data from 38 populations in the WHO MONICA Project. *Ann Med* 1998; 30: 199-205.
- Menotti A, Farchi G, Seccareccia F, and the RIFLE Research Group. The prediction of coronary heart disease mortality as a function of major risk factors in over 30 000 men in the Italian RIFLE Pooling Project (Risk Factors and Life Expectancy). A comparison with the MRFIT primary screenees. *J Cardiovasc Risk* 1994; 1: 263-70.
- Chambless LE, Dobson AJ, Patterson CC, Byron R. On the use of logistic risk score in predicting risk of coronary heart disease. *Stat Med* 1990; 9: 385-96.
- Tuchsen F, Endhal L. Increasing inequality in ischemic heart disease among employed men in Denmark 1981-1993: the need for a new preventive policy. *Int J Epidemiol* 1999; 28: 640-4.
- Cesana GC, De Vito G, Ferrario M, Sega R, Mocarelli P. Trends of smoking habits in northern Italy. *Eur J Epidemiol* 1995; 11: 251-8.
- Ferrario M, Cesana GC, Heiss G, Linn SA, Mocarelli P, Tyroler MA. Demographic and behavioural correlates of high density lipoprotein cholesterol. An international comparison between northern Italy and the United States. *Int J Epidemiol* 1992; 21: 665-75.
- Ferrario M, Kuulasmaa K, Grafnetter D, Moltchanov V, for the WHO MONICA Project. Quality assessment of total cholesterol measurements in the WHO MONICA Project. (April 1999) URN:NBN:fi-fe19991083.
- Checkoway H, Pearce N, Crawford-Brown DJ. *Research methods in occupational epidemiology*. New York, NY: Oxford University Press, 1989: 79-80.
- Clarke R, Shipley M, Lewington S, et al. Underestimation of risk associations due to regression dilution in long-term follow-up of prospective studies. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 341-53.